

На правах рукописи

Протасов Владимир Николаевич

**Роль биомаркеров в стратификации риска у больных с декомпенсацией
хронической сердечной недостаточности**

14.01.05 – кардиология

03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в отделе заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Скворцов Андрей Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Масенко Валерий Павлович

Официальные оппоненты:

Орлова Яна Артуровна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В.Ломоносова.

Шестопалов Александр Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор, директор управления последипломного образования, ординатуры и аспирантуры ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «12» мая 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Сердечная недостаточность (СН) является серьезной медико-социальной проблемой. По данным мировой статистики отмечается увеличение больных ХСН, что связывается с увеличением распространенности пациентов с сердечно-сосудистой патологией [Tsaο CW et al., 2018, Benjamin EJ et al., 2019]. При этом отмечается увеличение доли пациентов с тяжелой ХСН [Xanthakis V et al., 2016].

Среди больных ХСН наиболее неблагоприятный прогноз имеют декомпенсированные пациенты, в группе которых отмечается наибольший риск повторной госпитализации и смертности. Оценка прогноза у пациентов с СН по-прежнему привлекает большое внимание специалистов в связи с тем, что прогнозирование характера течения СН является крайне сложной и не решенной задачей.

В настоящее время из представителей биомаркеров наибольшую доказательную базу имеет мозговой натрийуретический пептид, однако, его диагностическое и прогностическое значение лимитировано целым рядом факторов, включая коморбидность [Xiaogong H et al. 2020]. К тому же все исследования по изучению натрийуретических пептидов проводились на европейской популяции больных СН, а валидированных данных о сопоставимости концентрации НУП в зависимости от расовой принадлежности нет. Система стратификации риска, основанная лишь на классических параметрах риска, остается неточной, в связи с чем продолжается поиск и изучение новых биохимических маркеров [Foven A, et al. 2021]. Относящиеся к современным биомаркерам межрегиональный проадренормедулин, галектин-3, копептин, растворимый ST2-рецептор, имеют ограниченные данные, демонстрирующие их прогностические способности у пациентов с СН [Dattagupta A, et al. 2018].

Сложность процессов, лежащих в основе патофизиологии СН, предполагает, что один маркер не может отразить все особенности данного заболевания, в то время как комбинированное использование нескольких параметров позволит более точно характеризовать прогноз [Chow S.L. et al. 2017].

Цель исследования: изучить роль новых биомаркеров в стратификации риска у больных с острой декомпенсацией ХСН и сравнить их с традиционным подходом стратификации риска у больных, перенесших декомпенсацию ХСН.

Задачи исследования:

1. Изучить изменение концентраций биомаркеров (NT-proBNP, высокочувствительный тропонин-Т, Галектин-3, Копептин, растворимый ST-2 рецептор, NGAL) за период госпитализации и далее серийно в амбулаторном периоде до 1 года наблюдения у больных, перенесших декомпенсацию ХСН.
2. Выявить взаимосвязи между клинико-функциональными показателями и концентрацией биомаркеров в крови у пациентов декомпенсированной ХСН.

3. Оценить риск развития неблагоприятных СС событий (смерти по сердечно-сосудистой причине/госпитализации из-за ХСН) у больных декомпенсированной ХСН в зависимости от:

- a) исходной концентрации биомаркеров;
- b) изменения концентрации биомаркеров за время госпитализации;
- c) концентрации биомаркеров при выписке.

4. На основании проведенного анализа выявить наиболее оптимальную комбинацию биомаркеров, определяющую кратко- и долгосрочный прогноз у пациентов с декомпенсацией ХСН.

Научная новизна. Впервые в нашем исследовании проведено изучение оригинальной панели современных биомаркеров (hsTn-T, NT-proBNP, копептин, галектин-3, NGAL и sST2), отражающих все основные звенья патогенеза сердечной недостаточности с целью определения их роли в стратификации риска больных после ОДСН, определение концентраций которых проведено серийно на протяжении 1 года наблюдения.

Впервые было показано, что концентрации только 4-х биомаркеров (hsTn-T, NT-proBNP, копептин, sST2), определенные при поступлении и выписке из стационара, по данным ROC-анализа и в однофакторных моделях имеют значение для стратификации риска больных после ОДСН. Впервые было доказано, что большей прогностической ценностью обладают значения sST2, NT-proBNP и копептина, определенные при выписке из стационара, в то время как концентрации hsTn-T наиболее точно стратифицируют риск больных ОДСН в случае их измерения при поступлении пациента в стационар. Впервые для стратификации риска больных после ОДСН для этих биомаркеров были определены отрезные значения. Впервые при анализе наиболее сильных биохимических предикторов (hsTn-T, NT-proBNP, копептин, sST2) было установлено, что комбинация значений sST2 и NT-proBNP, определенная при выписке из стационара, обладает наибольшей прогностической ценностью и наиболее точно стратифицирует больных по риску смерти по СС причине/декомпенсации/повторной госпитализации пациента из-за СН при годичном наблюдении [площадь под кривой = 0.844 (0,767-0,921), $p < 0.0001$]. В то же время впервые было показано, что значения только sST2, измеренные у больных ОДСН при выписке из стационара, практически не уступали в этом отношении комбинации значений двух маркеров: sST2 и NT-proBNP.

Более того, впервые было продемонстрировано, что, по сравнению с классическими современными биомаркерами NT-proBNP и hsTn-T, также как и стандартной клиничко-биохимической моделью, концентрация sST2 при выписке обладает большей предсказующей силой в отношении риска развития смерти по СС причине/декомпенсации/повторной госпитализации пациента из-за СН при длительном наблюдении у больных после декомпенсации СН. Доказано, что sST2 способен как самостоятельно, так и в составе любых из рассмотренных многофакторных моделей (включающих стандартные клиничко-биохимические факторы, NT-proBNP, hsTn-T и копептин) прогнозировать наступление конечной точки исследования в отличие от копептина, который, демонстрируя в

однофакторном анализе сопоставимую с NT-proBNP прогностическую способность, в многофакторных моделях не улучшал, а ухудшал ценность этих моделей для стратификации риска. Результаты нашего исследования впервые свидетельствуют о том, что, помимо комбинации значений sST2 и NT-proBNP, из числа изученных новых биомаркеров для стратификации риска пациентов, перенесших декомпенсацию СН, наиболее целесообразно использовать концентрации sST2 при выписке из стационара, что является основным выводом нашей работы. Наибольший риск развития ККТ имеют больные, у которых уровни данных биомаркеров превышают отрезные значения: 37,8 нг/мл для ST2 и 1696 пг/мл для NT-proBNP. Серийное определение концентрации sST2 и NT-proBNP, выполненное в нашем исследовании, подтверждает необходимость снижения уровня этих биомаркеров ниже найденных отрезных значений (соответственно <37,8 нг/мл и <1696 пг/мл) при длительном наблюдении с целью уменьшения риска развития смерти по СС причине/декомпенсации/повторной госпитализации из-за СН у больных после декомпенсации СН.

Практическая значимость: Полученные результаты позволяют нам из 6 изученных современных биомаркеров (hsTn-T, NT-proBNP, копептин, галектин-3, NGAL и sST2), отражающих все основные звенья патогенеза СН, рекомендовать только 3 из них (hsTn-T, NT-proBNP и sST2) для использования в оценке риска развития неблагоприятных событий у больных в течение первого года после перенесенной декомпенсации СН.

Причем результаты данного исследования свидетельствуют о том, что для оценки риска больных ОДСН прогностическую ценность имеют концентрации hsTn-T, NT-proBNP и sST2, определенные как при поступлении, так и при выписке из стационара.

Однако для оценки краткосрочного прогноза больного ОДСН наиболее оптимальным является измерение концентрации hsTn-T при поступлении в стационар. При этом значения маркера $\geq 28,99$ пмоль/л будут свидетельствовать о наиболее высоком риске смерти по СС причине/декомпенсации/повторной госпитализации пациента из-за СН в первые 90 дней после выписки из стационара.

В то же время, согласно результатам нашего исследования, для оценки среднесрочного (180 дней) и долгосрочного (360 дней) прогноза больного ОДСН наиболее целесообразно проводить измерение уровня sST2 и/или NT-proBNP при выписке из стационара. В этом случае наличие у больного концентрации NT-proBNP $\geq 1696,0$ пг/мл и/или sST2 $\geq 37,8$ нг/мл будет свидетельствовать о высоком риске, а увеличение концентраций обоих маркеров указывает на наличие очень высокого риска развития смерти по СС причине/декомпенсации/повторной госпитализации пациента из-за СН на протяжении первого года после перенесенной ОДСН.

Низкий риск развития неблагоприятных СС событий имеют пациенты с уровнем NT-proBNP <1696,0 пг/мл и/или sST2 <37,8 нг/мл при выписке из стационара после перенесенной ОДСН.

Более того, из полученных результатов следует, что практическую значимость также имеет изменение концентрации биомаркера у больного за период лечения ОДСН. В случае определения концентраций биомаркеров у больного ОДСН и при поступлении, и при выписке из стационара, значение концентрации $sST2 \geq 37,8$ нг/мл при выписке в сочетании с недостаточной степенью снижения его уровня за период госпитализации (менее -28,6%) отражает наличие очень высокого риска развития смерти по СС причине/декомпенсации/повторной госпитализации пациента из-за СН на протяжении первого года после перенесенной декомпенсации СН.

Важно подчеркнуть, что наиболее рациональным для клинической практики является использование 1–2 биомаркеров, обладающих максимальной предсказующей ценностью, что позволяет избежать потерь в точности стратификации. Проведенный в настоящей работе анализ наиболее сильных маркеров-предикторов (hsTn-T, NT-proBNP, копеппин и sST2), включая реклассификацию, доказал, что наибольшую прогностическую ценность имеет комбинация значений sST2 и NT-proBNP, определенная при выписке из стационара. В то же время самым ценным биомаркером для стратификации риска больных после ОДСН в нашем исследовании оказался sST2, минимально уступающий в этом отношении комбинации sST2 и NT-proBNP.

Таким образом, практическая значимость данного исследования заключается в том, что среди изученной панели современных биомаркеров установлены наиболее оптимальные биомаркеры и их комбинации, определены их отрезные значения, которые по результатам данной работы будут рекомендованы для использования в стратификации риска больных после ОДСН. На практике это позволит более точно определить дальнейшую схему лечения и наблюдения каждого конкретного больного ХСН.

Положения, выносимые на защиту

1. Биомаркерная диагностика занимает важное место в стратификации риска и прогноза больных с хронической сердечной недостаточностью, однако, точность прогноза, основанная на использовании биохимических маркеров зависит, как правило, от ряда факторов, включая коморбидность и биологическую вариабельность маркеров, в связи с чем сохраняется актуальность поиска новых подходов в стратификации риска.
2. Современные биомаркеры (копеппин, sST2, тропонин) могут использоваться с целью стратификации риска больных, перенесших декомпенсацию СН как самостоятельно, так и в комбинации с NT-proBNP и в многомаркерных панелях.
 - 2.1. Концентрация копеппина на момент выписки из стационара является предикторами неблагоприятного прогноза у больных с ОДСН.
 - 2.2. Концентрации sST2 у пациентов, перенесших ОДСН, при серийном измерении являются предиктором неблагоприятного СС события, по прогностической значимости не уступающие NT-proBNP.

- 2.3. Добавление концентрации sST2 к NT-proBNP сопровождается увеличением прогностической значимости модели.
- 2.4. Концентрации sST2>37,8 нг/мл и NT-proBNP>1696 пг/мл на момент выписки из стационара являются предикторами неблагоприятного прогноза у декомпенсированных больных ХСН в течение ближайшего года наблюдения.
3. Оценка динамики изменения концентрации sST2, копептина и NT-proBNP за период госпитализации имеет связь с риском неблагоприятного исхода. Совместное использование Δ копептина и Δ sST2, Δ NT-proBNP и Δ sST2 обладает большей прогностической значимостью по сравнению с их раздельным использованием.
4. Серийное определение концентрации sST2 и NT-proBNP после выписки свидетельствует о необходимости стремления к достижению уровня этих биомаркеров ниже отрезных значений (соответственно <37,8нг/мл и <1696пг/мл).
5. Повышение концентрации sST2, копептина и NT-proBNP при динамическом амбулаторном наблюдении является предиктором развития декомпенсации СН в ближайшие 3 месяца.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 04.06.2019 на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 33 печатных работы, в том числе 13 статей в журналах рекомендованных ВАК. Материалы диссертации были представлены на Всероссийской конференции ОССН «Сердечная недостаточность», Москва 2013, 2014 и 2017гг, Российском кардиологическом конгрессе, Москва 2017 год, Европейском кардиологическом конгрессе в 2015, 2017 гг. Европейском конгрессе по сердечной недостаточности в 2016, 2017.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы, который содержит 199 источников. Работа содержит 20 таблиц и 17 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения и исключения

В проспективное исследование было включено 159 последовательных пациентов, госпитализированных в отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (ОЗМиСН) с клиникой декомпенсации СН, в период с января 2012 по февраль 2015 года, изъявившие свое желание принять участие в исследовании.

Критериями включения являлись: 1) возраст от 18 до 75 лет; 2) наличие ХСН, обусловленной ИБС, декомпенсированным гипертоническим сердцем или ДКМП; 3) декомпенсация хронической СН в соответствии с критериями ОССН; 4) подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения были: 1) впервые возникшая сердечная недостаточность (*de novo*); 2) некоррегированные клапанные пороки сердца; 3) рестриктивные поражения сердца; 4) активные воспалительные заболевания сердца (миокардит, перикардит); 5) острые формы ИБС (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в предшествующие 3 месяца до включения в исследование); 6) атриовентрикулярная блокада III степени; 7) хроническая болезнь почек IV-V стадии (СКФ <30 мл/мин и/или креатинин крови ≥ 220 мкмоль/л); 8) беременность; 9) феохромоцитома; 10) бронхиальная астма; 11) облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами ишемии в состоянии покоя (IV стадия по Фонтейну); 12) злокачественные новообразования; 13) злоупотребление алкоголем; 14) серьезные психические или неврологические расстройства, а также любые другие состояния или заболевания, которые могли бы помешать участию пациента в исследовании.

Методы исследования

В работе были использованы рутинные клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования больных.

Клинические методы обследования включали в себя осмотр врачом кардиологом с оценкой общего состояния, выраженности явлений СН, в том числе проявлений застоя с использованием шкалы оценки клинического состояния ХСН в модификации В.Ю. Мареева. *Определение функционального класса СН* пациентов проводилось в соответствии с критериями классификации ХСН ОССН (2002г). Всем пациентам, достигших к моменту выписки снижения ФК до II, с целью большей объективизации ФК ХСН использовался тест 6-ти минутной ходьбы, величины ЧСС и АД, одышки, выраженность которой оценивалась с использованием модифицированной шкалы Борга. Оценка качества жизни исследовалась с помощью «Миннесотского опросника качества жизни при сердечной недостаточности» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Рутинная лабораторная диагностика включала клинический и биохимический анализ крови.

Инструментальные методы обследования включали в себя ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, рентгенографию органов грудной клетки, *комплексную трансторакальную эхокардиографию с тканевой миокардиальной доплерографией*. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с использованием регистратора и программного обеспечения 'Astrocard® (ЗАО «Медитек», Москва). Суточное мониторирование АД проводилось с помощью регистратора суточного мониторирования АД БиПиЛаб (ООО Петр Телегин, Нижний Новгород).

Исследование активности нейрогормональных систем осуществлялось в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований Института Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России. С этой целью применялись соответствующие наборы proBNP и TroponinThs (Roche), BioVendorHumanLipocalin-2/NGALELISA, HumanGalectin-3 PlatinumElisa, Presage®ST2 Assay, «БРАМС Копептин К-050».

Общая характеристика включенных больных

В исследование было включено 159 пациентов, госпитализированных в ОЗМиСН с клиникой тяжелой декомпенсированной СН III и IV ФК (76 и 83 человека соответственно) вследствие ИБС, АГ, ДКМП. Средний возраст составил $63,1 \pm 11,4$ года. Диагностика декомпенсации СН и лечение больных проводились в соответствии с современными стандартами и рекомендациями.

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistic 18 и Microsoft Excel. Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения (M) и 95% доверительного интервала через дефис (95%ДИ 5%-95%) при нормальном распределении, либо в виде медианы (Md) и значений 25% и 75% (Q 25%-75%) при ненормальном распределении. Критические значения уровня значимости принимались равными 5%. Аналитическая статистика выполнялась с использованием парного и непарного t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов и/или знаков Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Качественные и порядковые переменные сравнивались с помощью теста χ^2 (кхи-квадрат) или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна–Уитни. Числовое значение вероятности (p) менее 0,05 принималось в качестве статистически значимых различий.

В многофакторный анализ включали переменные, для которых значения статистической значимости (p) при однофакторном анализе (корреляционный анализ) составляли $\leq 0,15$. Многофакторный регрессионный анализ выполнялся с пошаговым исключением наименее значимых параметров.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографическая характеристика включенных больных

В исследуемой группе 114 (71,6%) были мужчины, средний возраст исследуемых составил $63,1 \pm 11,4$ лет. Этиология ХСН была различной: ИБС, ДКМП и АГ. ФВ ЛЖ у пациентов, включенных в исследование, была также различной, но у подавляющего большинства пациентов она была сниженной, среднее значение составило $31,73 \pm 11,15\%$.

Все пациенты на момент включения в исследование имели очень высокий сердечно-сосудистый риск. На это указывает наличие в анамнезе ИМ, ОНМК, СД2 типа, реваскуляризации миокарда, а также ИКВД и СРТ, тяжесть клинического состояния отражает высокий ФК и средний балл по ШОКС ($10,04 \pm 2,2$), более подробно характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика больных ХСН, включенных в исследование.

Характеристика	Кол-во больных N(%) N=159
Возраст (лет)	$63,1 \pm 11,4$
Мужской пол	114 (71,6%)
<u>Факторы риска:</u>	
Сахарный диабет	52 (32,7%)
ОНМК	30 (18,8)
Постоянная форма ФП	63 (39,6%)
Курение	41 (25,7%)
Ожирение	30 (18,8%)
<u>Этиология ХСН:</u>	
Гипертоническая болезнь	41 (25,8%)
Ишемическая болезнь сердца	94 (59,1%)
Дилатационная кардиомиопатия	24 (15,1%)
<u>Анамнез:</u>	
Имплантированный ЭКС	21 (13,7%)
Имплантированный КРТ	15 (9,4%)
Имплантированный КВД	10 (6,3%)
АКШ в анамнезе	18 (11,3%)
ТБКА со стентированием	38 (23,9%)

В ходе наблюдения пациенты были разделены на 2 условные группы: «низкого риска», в которую вошли пациенты, не достигшие комбинированной конечной точки в течение 1 года наблюдения, и «высокого риска», у которых развилось то или иное событие. Средний период наблюдения составил $612,3 \pm 441,7$ дней. Группы не имели существенных отличий по основным клинико-демографическим параметрам и факторам риска.

Конечная точка и исходы в исследовании

В качестве конечной точки была принята комбинированная конечная точка, включающая в себя смерть от сердечно-сосудистых причин или повторную (вторую) госпитализацию по причине декомпенсации СН, а также декомпенсацию СН с необходимостью амбулаторного парентерального

применения диуретиков. В течение периода наблюдения 56 (35,2%) больных достигли комбинированной конечной точки. Всего было зарегистрировано 78 (49,1%) СС событий. По СС причине умерло 26 (16,4%) пациентов, в группе наблюдения имело место 47 (29,6%) эпизодов повторных госпитализаций по причине декомпенсации СН, у 10 (6,2%) больных произошло развитие декомпенсации, требовавшее дополнительного амбулаторного внутривенного введения диуретиков.

В анализе клинических исходов наблюдается ожидаемое преобладание сердечно-сосудистых (СС) событий у исходно более тяжелых больных. Эти больные имели более выраженное нарушение систолической функции ЛЖ, значимое увеличение объемов ЛЖ и более низкий уровень САД и гемоглобина крови. Закономерно, что эти больные имели более высокую исходную концентрацию НУП, а также бóльшую частоту проведения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) и имплантации различных устройств (ЭКС, ИКД), к тому же пациенты высокого риска более чем в 3 раза чаще в терапии получали дигоксин.

Изменение концентрации маркеров за период госпитализации.

Средняя концентрация маркеров и их динамика в период госпитализации представлена в таблице 2. При анализе концентраций маркеров по подгруппам риска оказалось, что концентрации маркеров, за исключением NGAL, были значимо выше в группе высокого риска, как при поступлении, так и по достижению компенсации симптомов СН.

Таблица 2. Динамика концентраций маркеров за период госпитализации в группе наблюдения.

Маркер	Исходно	При выписке	p	Δ%
NT-proBNP пг/мл	615,5 (1578,0; 6289,3)	2179,0 (995,4; 4383,0)	<0,0001	-37,56±19,2
Галектин 3 пмоль/л	14,2± 3,8	12,7± 3,7	<0,0001	-12,97±11,4
Копептин пмоль/л	40,61 (29,1; 48,9)	28,72 (20,0; 37,5)	<0,0001	-25,9±18,2
sST2 нг/мл	60,49 (41,9; 92,9)	38,43 (24,7; 63,7)	<0,0001	-29,9±19,9
NGAL нг/мл	62,35 (43,0; 87,5)	72,05 (47,5; 98,2)	0,077	8,19±28,7
hsTnT нг/мл	29,95 (21,8; 49,6)	28,37 (21,3; 46,6)	<0,0001	-10,61 (-19,7; 5,36)

Изменение концентрации маркеров после выписки

После выписки из стационара в группе в целом динамика маркеров не была однородной. Так, например, продолжала сохраняться отчетливая динамика линейного снижению концентрации NT-proBNP, причем на каждой последующей точке концентрация была достоверно ниже по сравнению с предыдущей. Подобного рода зависимость наблюдалась у тропонина и NGAL с различием лишь в статистической достоверности между разными точками.

Более сложный, нелинейный характер имеют кривые для галектина-3 и sST2, которые демонстрируют значимое снижение концентрации к 6 месяцу, однако, к 12 месяцам наблюдения концентрации этих маркеров значимо нарастали и практически не отличались от концентрации на отрезке в 3 месяца. Что касается копептина, то его концентрация, подобно концентрациям NT-proBNP, галектина-3 и sST2, к 6 месяцам наблюдения демонстрировала значимое снижение, однако, данные на отрезке 12 месяцев нами не приводятся ввиду недостаточного для статистического анализа количества проб на данном отрезке.

При анализе концентрации маркеров в подгруппах пациентов высокого риска (достигшие конечной точки) и низкого риска (не достигшие конечной точки) было выявлено достоверное превышение концентрации NT-proBNP, sST2, копептина и тропонина на всех точках в группе пациентов высокого риска (таблица 3).

Таблица 3. Концентрации маркеров при серийном измерении после выписки из стационара.

Маркер	Период наблюдения			p*	p**
	точка 3 (3 мес.)	точка 4 (6 мес.)	точка 5 (12 мес.)		
NT-proBNP пг/мл	2322(1211, 3352)	1917 (991.2; 2970)	1300 (872.75; 2124)	0,001	0,04
Галектин-3 пмоль/л	12.06 (9.73, 14.58)	10.94 (8.92; 13,77)	12.9 (11.53; 17.55)	<0,0001	0,001
Копептин пмоль/л	30.27 (16.54, 33,56)	25.23 (16.54; 33.56)	-	0,034	-
hsTnT нг/мл	23.4 (15.5, 38.89)	22.2 (16.03; 38.83)	21.06 (15.22; 34.15)	0,2	<0,0001
NGAL нг/мл	72.06 (49.34, 100.5)	71.38 (41.37; 87.39)	32.46 (28.58, 40,47)	0,9	0,001
ST2 нг/мл	32.74 (24.25, 47.23)	30.43 (17.95; 37.73)	35.29 (29.30, 46.43)	0,002	0,02

Примечание: * - критерий достоверности между 3 и 4 точками. ** - критерий достоверности между 4 и 5 точками.

Таким образом, при анализе изменения концентрации маркеров за весь период наблюдения нами выявлена закономерность, заключающаяся в том, что в подгруппах низкого и высокого риска имеется статистически значимые различия, как в исходных концентрациях маркеров (NT-proBNP, sST2, копептин, тропонин), так и дальнейшей динамике их концентраций в ответ на проводимую терапию. Обращает на себя внимание тот факт, что концентрации NT-proBNP, галектина-3, sST2, копептина и тропонина изначально были значимо выше в группе пациентов высокого риска. За период госпитализации в ответ на проводимую активную терапию концентрации этих маркеров достоверно снижались как в группе высокого, так и низкого риска, однако, к моменту выписки концентрации маркеров в группе высокого риска были значимо выше по сравнению с группой низкого риска и в отличие от нее не достигали соответствующих оптимальных отрезных значений. При серийном измерении концентрации маркеров после выписки были выявлены 2 закономерности. Во-первых, в группе низкого риска концентрации NT-proBNP, sST2, копептина и тропонина оставались достоверно ниже, чем в группе высокого риска в течение всего периода наблюдения, во-вторых, значения их концентраций оставались ниже определенных нами отрезных значений.

Оценка прогностической значимости маркеров

С целью определения возможной прогностической значимости все маркеры были протестированы в ROC-анализе, по результатам которого была выявлена достоверная связь между неблагоприятным исходом и концентрациями NT-proBNP (AUC 0.695 (0.608, 0.783), $p < 0,0001$), копептина (AUC 0.695 (0.608, 0.783), $p < 0,0001$), hs-TnT (AUC 0.663 (0.567, 0.758), $p < 0,001$) и sST2 (AUC 0.704 (0.615, 0.793), $p < 0,0001$). При этом концентрации NT-proBNP, копептина и sST2, определенные после компенсации симптомов СН, обладали большей предикторной силой по сравнению с концентрациями этих маркеров на момент поступления (AUC 0.733 (0.645, 0.820), $p < 0,0001$, AUC 0.735 (0.640, 0.830), $p < 0,0001$, AUC 0.772 (0.688, 0.856), $p < 0,0001$ соответственно), в отличие от hs-TnT, который демонстрировал обратную зависимость - максимальной прогностической значимостью обладала концентрация, определенная при поступлении, а не при выписке (AUC 0.659 (0.553, 0.764), $p < 0,0005$).

Концентрации галектина-3 и NGAL в ROC-анализе самостоятельной прогностической значимостью не обладали, AUC 0.579 (0.469, 0.690), $p = 0.16$ при поступлении, AUC 0.577 (0.462, 0.692), $p = 0.17$ при выписке и AUC 0.52 (0.410, 0.630), $p = 0.72$ при поступлении, AUC 0.522 (0.409, 0.635), $p = 0.71$ при выписке, соответственно. Таким образом, для стратификации риска больных после декомпенсации СН наиболее важное значение имеют концентрации NT-proBNP, sST2, копептина и hsTn-T, определенные при поступлении и выписке из стационара.

Пациенты групп высокого и низкого риска не различались по полу, возрасту и этиологической причине ХСН, но исходные концентрации NT-proBNP, копептина, тропонина и sST2 значимо были выше в группе высокого риска, в то время как концентрации галектина-3 и NGAL не обладали различием между группами.

Оценка прогностической значимости дельты маркеров за период госпитализации

За период госпитализации в ответ на проводимую активную терапию концентрации биомаркеров изменялись не одинаково. У большинства пациентов к моменту выписки из стационара отмечалась очевидная и закономерная тенденция к снижению исследуемых биомаркеров (таблица 2), однако, в целом группа не была однородной, и статистически значимое снижение концентрации маркеров наблюдалось не у всех пациентов. В связи с чем дельта изменения концентрации маркеров, выраженная в процентах, была проанализирована в качестве самостоятельного фактора. В ROC-анализе из всех исследуемых маркеров самостоятельной прогностической значимостью обладали только дельты концентраций копептина и sST2 (таблица 4). При этом обращает на себя внимание превосходство характеристик ROC-кривой $\Delta\%sST2$ над $\Delta\%CT-proAVP$ как в среднесрочном, так и в долгосрочном периоде. Однако при сравнительном анализе достоверных различий между этими кривыми получено не было ($p = 0.2$).

Таблица 4. Характеристики ROC-кривых для дельты маркеров за период госпитализации.

% маркера (госпитализация)	AUC	95% ДИ	p	
Δ%	NT-proBNP	0.599	0.498, 0.700	0.6
	Копептин	0.629	0.521, 0.738	0.023
	hs-TnT	0.536	0.420, 0.651	0.5
	Галектин-3	0.563	0.436, 0.689	0.3
	NGAL	0.503	0.374, 0.632	0.9
	sST2	0.688	0.590, 0.786	<0.0001

В корреляционном анализе была выявлена слабая, однако, достоверная связь Δ%*sST2* с дельтами основных клинико-функциональных показателей, таких как ФВ ЛЖ, Е/Е', ШОКС, ФК СН за идентичный период времени. В то время как Δ%*CT-proAVP* не коррелировала ни с одним из выше перечисленных параметров.

Традиционные факторы риска у пациентов с ХСН и их прогностическая значимость

С целью изучения традиционных факторов неблагоприятного риска у пациентов с ХСН мы создали и изучили модель, в которую были включены такие классические факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ХСН как пол, возраст, ишемический генез СН, СД 2 типа, ФВ ЛЖ, ФК СН, СКФ и концентрация NT-proBNP. Учитывая состав её факторов, она обозначена как стандартная клинико-биохимическая модель (КБМ). Стоит отметить, что на изучаемой нами выборке пациентов в многофакторном анализе, из всего спектра представленных ФР независимыми предикторами являлись только такие факторы, как ФВ ЛЖ $OR=0.009$ (0.001, 0.16), $p<0,0001$, ФК СН $OR=1.84$ (1.06, 3.25), $p=0,03$ и СКФ $OR=0.37$ (0.16, 0.87), $p=0,02$. Остальные переменные статистически значимой связи с неблагоприятным исходом не продемонстрировали. В ROC-анализе КБМ, включающая в себя только статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода, а также концентрацию NT-proBNP на момент выписки из стационара, как доказанного фактора неблагоприятного прогноза, обладала хорошей прогностической значимостью, как в краткосрочном периоде (90 дней) $AUC 0,780$ (0.635, 0.924); $p<0.0001$ и среднесрочном (180 дней) $AUC 0,751$ (0.658, 0.824); $p<0.0001$, так и долгосрочном (365 дней) периоде наблюдения, $AUC 0,742$ (0.652, 0.832); $p<0.0001$.

Применение многомаркерного подхода в долго-, средне- и краткосрочной стратификации риска пациентов перенесших ОДСН

На основании имеющихся в распоряжении 4 маркеров, обладающих прогностической значимостью (NT-proBNP, CT-proAVP, sST2 и hs-TnT), мы попытались стратифицировать риск пациентов, опираясь только лишь на концентрации этих биомаркеров. За повышение концентрации биомаркера принята концентрация, превышающая отрезное значение для каждого из маркеров.

На основании этого все пациенты были разделены на 5 групп, от 0 до 4, в соответствии с количеством биомаркеров, превышающих принятые отрезные значения. По данным однофакторного регрессионного анализа Кокса выявлено увеличение относительного риска в зависимости от количества маркеров, концентрация которых превышала принятые отрезные значения. Минимальным (OR=0.145 (0.045, 0.464), $p=0,001$) он был в группе 0, в которую вошли пациенты, достигшие за период госпитализации снижения концентрации всех 4 маркеров, в то время как группа 4 имела максимальный относительный риск (OR=3.416 (1.921, 6.076), $p<0,0001$). Таким образом, увеличение количества маркеров, концентрация которых превышала отрезные значения к моменту выписки из стационара, имеет достоверную связь с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями в долгосрочном периоде.

По результатам анализа Каплана-Майера было выявлено закономерное расхождение кривых выживаемости для всех 5 групп пациентов, однако, обращает на себя внимание то, что кривые для групп 0 и 1, а также 4 и 5 не имели статистически значимых различий (рисунок 1А).

Учитывая отсутствие между указанными группами статистически значимых межгрупповых различий, нами была предпринята попытка перераспределения пациентов в 3 группы, в результате которой пациенты относительно низкого риска (группы 0 и 1) были объединены в группу 1, а пациенты очень высокого риска (группы 4 и 5) в группу 3.

Вследствие такого перераспределения было сформировано 3 группы (рисунок 1Б). Таким образом, в группу 1 были включены пациенты, у которых к моменту выписки из стационара удалось достичь снижения всех включенных в анализ маркеров или наблюдалось повышение только одного из них, относительный риск в этой группе был минимальным (OR=0,11 (0.049, 0.241), $p<0,0001$). В группу 2 были включены пациенты, у которых соответственно сохранялось повышение 2х маркеров, OR=1,123 (0.51, 2.48), $p=0,7$.

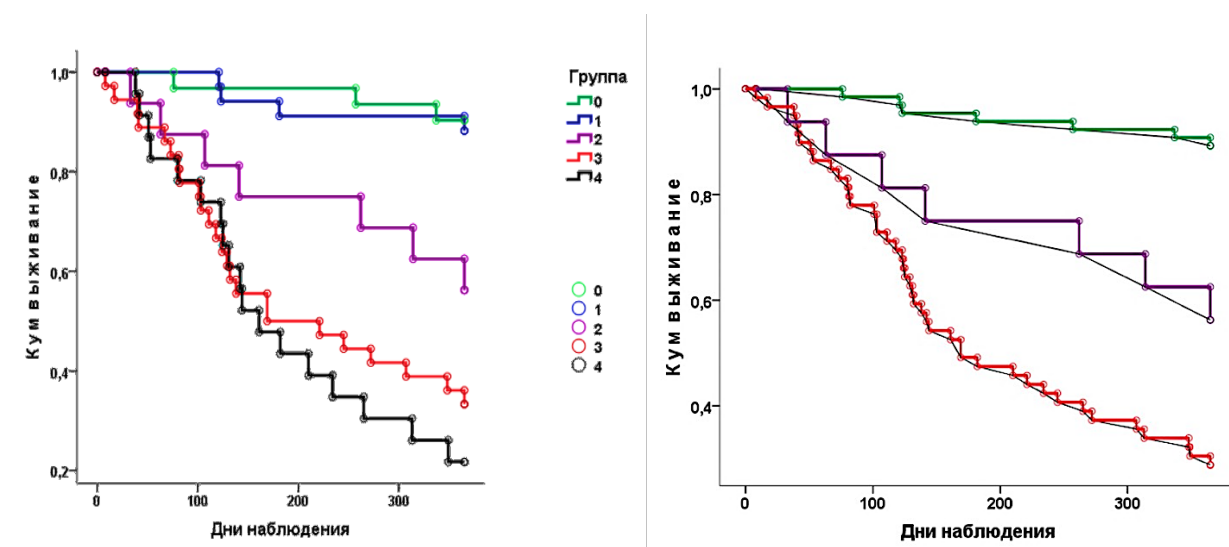


Рисунок 1. Результаты анализа выживаемости для 5 групп (А) и для 3 групп (Б) пациентов в долгосрочном периоде в зависимости от количества повышенных маркеров.

Группа 3 включала в себя пациентов, имеющих 3 и более повышенных маркеров к моменту выписки из стационара. Эта группа отличалась самым высоким, достоверно значимым относительным риском неблагоприятных исходов в течение года наблюдения ($OR=6,6$ (3.584, 12.158), $p<0,0001$). При этом в анализе выживаемости Каплана-Майера все 3 группы статистически значимо различались между собой (рисунок 1Б).

Среднесрочный период соответствовал медиане периода наблюдения и составил 6 месяцев от момента выписки из стационара. За этот период в группе наблюдения 38 человек (23,9%) достигли конечной точки (67,8% от общего количества конечных точек исследования). Как и в краткосрочном периоде, в ходе ROC-анализа у тех же маркеров была выявлена достоверная прогностическая значимость.

Для концентрации NT-proBNP, по сравнению с краткосрочным периодом, наблюдалось увеличение площади под кривой для обеих точек AUC 0,716 (0.622, 0.810), $p<0,0001$ и AUC 0,731 (0.637, 0.824), $p<0,0001$ (поступление и выписка из стационара соответственно). Для sST2 прослеживалась та же динамика, но отмечается существенное увеличение площади под кривой при поступлении AUC 0,771 (0.687, 0.855), $p<0,0001$ и, особенно при выписке из стационара AUC 0,808 (0.725, 0.890), $p<0,0001$.

За краткосрочный период был принят 3х месячный отрезок времени с момента выписки из стационара. За это время в группе наблюдения 15 человек (9,4%) достигли конечной точки, что составило 26,8% от всего количества конечных точек, зарегистрированных за весь период в группе наблюдения.

Прогностической значимостью обладали концентрации NT-proBNP, CT-proAVP, TnT и sST2, как при поступлении, так и при выписке из стационара. Так, например, НУП по данным ROC анализа продемонстрировал следующие показатели: при поступлении AUC 0,683 (0.534, 0.832), $p=0,021$, к моменту выписки из стационара AUC 0,704 (0.565, 0.843), $p=0,01$. Соответственно для копептина AUC 0,724 (0.564, 0.884), $p=0,012$ и AUC 0,714 (0.550, 0.877), $p=0,021$. sST2 AUC 0,709 (0.577, 0.842), $p=0,008$ и AUC 0,757 (0.620, 0.893), $p=0,001$. Тропонин-T AUC 0,811 (0.707, 0.916), $p<0,0001$ и AUC 0,756 (0.621, 0.892), $p=0,002$. Приведенные данные демонстрируют, что концентрации NT-proBNP и sST2 при выписке имеют бóльшую прогностическую значимость, в то время как концентрация CT-proAVP и, особенно, TnT при поступлении.

Стратификация риска в зависимости от концентрации sST2 и NT-proBNP

По приведенным выше данным sST2 и NT-proBNP показали себя сильными и независимыми предикторами неблагоприятного прогноза. В связи с этим была оценена возможность стратификации риска, включенных в исследование пациентов, в зависимости от концентрации этих маркеров. Представив концентрации 2-х указанных маркеров в виде бинарных переменных,

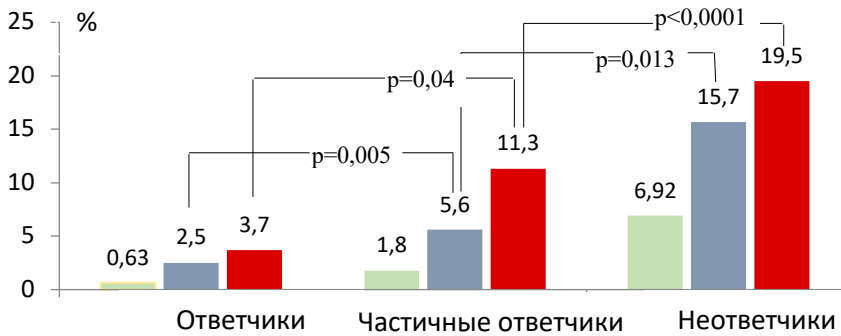
разделенных отрезными значениями, нами было выделено 3 группы пациентов из 4х возможных комбинаций.

В первую группу – «низкого риска» нами были включены пациенты, у которых за период госпитализации отмечалось значительное снижение концентрации нейрого르몬ов в ответ на проводимую терапию, вследствие чего концентрации обоих маркеров к моменту выписки из стационара не превышали отрезных значений ($\text{NT-proBNP} < 1696$ пг/мл и $\text{sST2} < 37,80$ нг/мл). Относительный риск в данной группе был очевидно ниже, чем в двух других ($\text{OR} = 0,2$ (0.086, 0.468), $p < 0,0001$). Во вторую группу – «высокого риска» включены пациенты, у которых было достигнуто снижение концентрации ниже отрезного значения лишь одного из указанной пары маркеров, либо $\text{NT-proBNP} \geq 1696$ пг/мл (группа 2), либо $\text{sST2} \geq 37,80$ нг/мл (группа 3). В связи с отсутствием статистически значимых различий между этими группами пациентов ($\text{OR} = 0,98$ (0.55, 1.76), $p = 0,9$), эти группы были объединены в одну группу «высокого риска». Четвертую группу – «очень высокого риска» составили пациенты, у которых на фоне проводимой терапии концентрации обоих маркеров были выше отрезных значений ($\text{sST2} \geq 37,80$ нг/мл и $\text{NT-proBNP} \geq 1696$ пг/мл). OR составил 3,1 (1.8, 5.33), $p < 0,0001$. На рисунке 3 продемонстрированы результаты анализа Каплана-Майера, в котором кривые для данных 3 групп пациентов достоверно разошлись к концу периода наблюдения, причем отличия между группами начали наблюдаться с 3 месяца.

Стратификация риска в зависимости от концентрации sST2 и степени его снижения

Анализ дельты изменения концентрации sST2 за период госпитализации позволил установить ее самостоятельную прогностическую значимость. В ROC-анализе площадь под кривой для риска события на сроке 180 дней составила 0,662 [(95% ДИ 0,551-0,773); $p = 0.005$], для 365 дней $\text{AUC} = 0,69$ [(95% ДИ 0,596-0,796); $p < 0.0001$]. Достоверно более высокий риск развития ККТ [ОШ при 95% ДИ 3,68 (2,05-6,64), $p < 0.0001$] в долгосрочном периоде имели больные с недостаточной степенью снижения концентрации sST2, составлявшей менее -28,3% ($\Delta\%$) за период госпитализации. Учитывая прогностическую значимость концентрации sST2 при выписке из стационара, а также $\Delta\%$ маркера за период активной терапии, нами была проведена стратификация риска больных ОДСН с учетом двух этих параметров. Таким образом, на основании концентрации sST2 при выписке и дельты sST2 за период госпитализации все пациенты были разделены на 3 группы: «Ответчики» - пациенты, достигшие за период госпитализации снижения концентрации sST2 менее 37,8 нг/мл и дельты маркера $\geq -28,3\%$; «Не ответчики» - пациенты, не достигшие за период госпитализации снижения концентрации sST2 менее 37,8 нг/мл и дельты $\geq -28,3\%$; и «Частичные ответчики» - пациенты, достигшие за период госпитализации только снижения концентрации sST2 менее 37,8 нг/мл или только дельты sST2 $\geq -28,3\%$. В итоге при длительном наблюдении частота наступления

ККТ значимо прогрессивно возрастала от «Ответчиков» [3,8%, ОШ 0,11 (0,043-0,297), $p<0,0001$] к «Частичным ответчикам» (11,3%) и была максимальной в группе «Не ответчиков» [19,5%, ОШ 11,54 (4,734-28,126), $p<0,0001$] (рисунок 1). Построение кривых Каплана-Мейера для выделенных трех групп пациентов в зависимости от изменения sST2 за время госпитализации демонстрирует расхождение кривых, начиная практически с момента выписки из стационара и до завершения периода наблюдения в исследовании, по количеству случившихся событий группа «частичных ответчиков» значимо отличалась от «ответчиков» и «не ответчиков» (рисунок 2).



Период наблюдения: ■ - 3 месяца; ■ - 6 месяцев; ■ - 12 месяцев

Рисунок 2. Относительное количество конечных точек в 3-х группах риска в зависимости от снижения sST2.

Прогностическая значимость серийного измерения концентрации ST2 у пациентов с ХСН

Учитывая, что протокол наблюдения пациентов в нашем исследовании подразумевал плановое определение концентрации маркеров, входящих в изучаемую панель, через 90, 180 и 365 дней после госпитализации, у нас была возможность проанализировать серии концентраций маркеров. Учитывая, что самой большой предикторной способностью в средне- и долгосрочном прогнозе обладала концентрация sST2, были проанализированы его концентрации, определенные при визитах, предшествующих дате наступления конечной точки. Для сравнения эти данные были сопоставлены с NT-proBNP. Было выявлено, что в группе пациентов, достигших ККТ, отмечалось повышение концентрации sST2 и NT-proBNP на визитах, предшествующих развитию конечной точки. В этой группе пациентов, концентрации обоих маркеров были значимо выше, чем в предыдущий визит: sST2 составил 51.79 (41.32, 87.45) нг/мл против 34.50 (27.59, 48.40) нг/мл ($\% \Delta = 35.65\%$, $p=0,02$); и NT-proBNP составил 3328.0 (1583.0, 5082.0) пг/мл против 2396.5 (1820.75, 4767.0) пг/мл, ($\% \Delta = 21,0\%$, $p=0,01$) соответственно. В группе пациентов, не достигших конечной точки, концентрации sST2 и NT-proBNP на последних точках составили 30.36 (21.21, 39.98) нг/мл и 1165.75 (792.47, 1785.75) пг/мл соответственно, $p<0,0001$.

По данным ROC-анализа концентрации sST2 и NT-proBNP демонстрировали прогностическую значимость, AUC=0,814 (95% CI 0,736-0,893), Se 79,6%, Sp 70,8% и AUC=0,822 (95%CI 0,746-0,898) Se 78,2%, Sp 73,0%, соответственно, $p<0,0001$. У пациентов с повышением концентрации sST2 выше

отрезного значения $>37,8$ нг/мл и NT-proBNP $>1553,8$ пг/мл при последнем измерении перед СС событием, имели высокий риск СС событий OR[95CI]=5,79 [2,97-11,28] и OR[95CI]=4,81 [2,61-8,87] соответственно, $p<0,0001$.

Многофакторный анализ риска развития конечной точки

Построение многофакторной модели проводилось путем добавления маркеров к факторам стандартной клинико-биохимической модели. При многофакторном анализе в модели пропорционального риска Кокса отмечалось увеличение относительного риска моделей, включающих концентрацию маркеров как при госпитализации, так и при выписке, однако, концентрации при выписке характеризовались бóльшим относительным риском по сравнению с концентрациями при поступлении sST2 оказался сильным предиктором развития ККТ в долгосрочном периоде у больных после ОДСН по сравнению с тропонином, копептином и даже со стандартной КБМ, включающей в себя NT-proBNP. По данным этого анализа не все маркеры были способны улучшать прогностическую значимость модели по сравнению с изначальной. Также наибольшей предсказующей значимостью в долгосрочном периоде обладала концентрация маркера при выписке больных из ОЗМСН. Необходимо отметить, что добавление sST2 достоверно улучшало любую из тестируемых моделей, как КБМ, так и КБМ+биомаркер (NT-proBNP, hsTnT, копептин). В регрессионном анализе добавление sST2 в КБМ, включающую концентрацию NT-proBNP: бета 0,509, $p<0,0001$, в ROC анализе эта модель имела бóльшую площадь под кривой AUC=0,844 (0,767, 0,921), $p<0,0001$ по сравнению с изначальной (AUC=0,758 (0,661, 0,856), $p<0,0001$). Включение копептина в полученную модель (КБМ+NT-proBNP+sST2) не улучшало её характеристики в регрессионном анализе: бета 0,146, $p=0,3$, в ROC анализе площадь под кривой была меньше по сравнению с исходной (AUC=0,827 (0,737, 0,916), $p<0,0001$).

ВЫВОДЫ

1. Компенсация симптомов у больных ОДСН сопровождается значимым снижением концентрации биомаркеров [NT-proBNP (-37,56%) 2179,0 (995,4; 4383) пг/мл, hsTn-T (-10,6%) 28,37 (21,3; 46,6) нг/мл, копептина (-25,9%), 28,72 (20,0; 37,5) пмоль/л, sST2 (-29,9%), 38,43 (24,7; 63,7) нг/мл, галектина-3 (-12,97%), 12,7±3,7 пмоль/л] за период госпитализации с дальнейшим прогрессирующим снижением и достижением их максимально низких значений [NT-proBNP (1300 пг/мл, $p=0,04$), копептина (25,23 пмоль/л, $p=0,034$), тропонина (21,06 нг/мл, $p=0,001$) и NGAL (32,46 нг/мл, $p=0,001$)] к 6 месяцам амбулаторного наблюдения и лечения при условии сохранения стабильного состояния пациента и отсутствия повторной декомпенсации. Снижение концентрации биомаркеров сочетается с улучшением основных клиническо-функциональных показателей (ФК

- СН, ШОКС, ФВ ЛЖ, объема левого предсердия, e/e' , средней ЧСС и др.) и качества жизни согласно опроснику MLHFQ.
2. Для корреляций между концентрацией NT-proBNP, копептина и ST2-рецептора и основными параметрами клинического (ФКСН, ШОКС, ТШХ) и функционального (КДО, КСО, ФВЛЖ, объемом ЛП, E/E') статуса больных ОДСН характерно наличие слабых и умеренных достоверных связей как при поступлении, так и выписке из стационара.
 3. С целью стратификации риска больных после декомпенсации СН из числа изученных современных биомаркеров наиболее важное значение имеют концентрации NT-proBNP, sST2, копептина и hsTn-T, определенные при поступлении и выписке из стационара. Пациенты имеют максимально высокий риск наступления смерти/декомпенсации/повторной госпитализации из-за СН после ОДСН, если к моменту выписки из стационара не наблюдается снижения концентрации любых 3-х и более биомаркеров ниже порогового уровня (sST $<37,8$ нг/мл, NT-proBNP <1696 пг/мл, копептин $<28,3$ пмоль/л, hsTn-T $<28,37$ пмоль/л).
 4. Для определения краткосрочного прогноза наибольшей ценностью обладают концентрации hsTn-T, измеренные при поступлении в стационар. Наиболее высокий риск смерти по СС причине/декомпенсации/ повторной госпитализации из-за СН в первые 90 дней после выписки из стационара имеют пациенты со значениями маркера выше 28,99 пмоль/л.
 5. Для оценки средне- и долгосрочного прогноза больного с декомпенсацией СН наиболее значимым и оптимальным является измерение концентрации sST2 и NT-proBNP при выписке из стационара. При использовании этой модели добавление значений других маркеров не сопровождается существенным улучшением стратификации риска. Наиболее высокий риск смерти по СС причине/повторной декомпенсации СН в течение года имеют пациенты с концентрацией sST2 $\geq 37,8$ нг/мл и NT-proBNP ≥ 1696 пг/мл при выписке из стационара. Определение только концентрации sST2 при выписке из стационара не значимо уступает комбинации sST2 и NT-proBNP и обладает сопоставимой стратифицирующей способностью.
 6. Недостаточная степень снижения концентрации sST2 за период госпитализации (менее -28,6%) в сочетании со значениями маркера $\geq 37,8$ нг/мл при выписке из стационара также свидетельствует о наличии очень высокого риска развития смерти по СС причине/декомпенсации/повторной госпитализации больного из-за СН на протяжении первого года после перенесенной декомпенсации СН.
 7. При серийном амбулаторном измерении биомаркеров вновь возникшее повышение концентрации ST2 ≥ 51.79 (41.32, 87.45) нг/мл и/или NT-proBNP ≥ 3328.0 (1583.0, 5082.0) пг/мл является предиктором развития СС события в ближайшее время при ОР [95% ДИ] = 5.79 [2,97-11,28] и ОР [95% ДИ] = 4.81 [2,61-8,87] соответственно для sST2 и NT-proBNP (p <0.0001).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска больных декомпенсированной сердечной недостаточностью рекомендовано определение концентрации трех современных биомаркеров: hsTn-T, NT-proBNP и sST2.
2. Измерение концентрации hsTn-T у больного ОДСН рекомендовано проводить при поступлении в стационар для оценки краткосрочного прогноза. Значения маркера $\geq 28,99$ пмоль/л будут свидетельствовать о наиболее высоком риске смерти по СС причине/декомпенсации/ повторной госпитализации пациента из-за СН в первые 90 дней после выписки из стационара.
3. Измерение концентрации sST2 и/или NT-proBNP у больного ОДСН рекомендовано проводить при выписке из стационара для оценки среднесрочного (180 дней) и долгосрочного (360 дней) прогноза. Наличие у больного концентрации NT-proBNP $\geq 1696,0$ пг/мл и/или sST2 $\geq 37,8$ нг/мл свидетельствует о высоком риске, а одновременное увеличение значений маркеров выше отрезных – об очень высоком риске развития смерти по СС причине/декомпенсации/ повторной госпитализации пациента из-за СН на протяжении первого года после ОДСН.
4. В случае определения концентраций только одного биомаркера у больного ОДСН (NT-proBNP или sST2), рекомендовано измерение концентраций sST2 при поступлении и выписке из стационара. В этом случае, повышение концентрации sST2 $\geq 37,8$ нг/мл при выписке в сочетании с недостаточной степенью его снижения за период госпитализации ($< 28,6\%$) также отражает наличие очень высокого риска развития смерти по СС причине/декомпенсации/ повторной госпитализации пациента из-за СН на протяжении первого года после перенесенной ОДСН.
5. Больных сердечной недостаточностью следует отнести к низкому риску развития неблагоприятных СС событий при уровне NT-proBNP $< 1696,0$ пг/мл и/или sST2 $< 37,8$ нг/мл при выписке из стационара после перенесенной ОДСН.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Протасов В.Н., Терещенко С.Н. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью, основанное на мониторинге концентрации натрийуретических пептидов, - насколько это оправдано в клинической практике? Кардиология 2013. №10 – Р. 49-59.
2. Кошкина Д. Е., Скворцов А. А., Протасов В.Н., Нарусов О. Ю., Терещенко С. Н. Изменение активности биомаркеров у декомпенсированных больных ХСН за период госпитализации. Тезисы ежегодной Всероссийской конференции ОССН, 5-6 декабря г.Москва. 2013. – Р. 47.
3. D. Koshkina, A.A. Skvortsov, V.N. Protasov, O.Y. Narusov, S.N. Tereschenko. Changes of the concentrations of biomarkers in patients with acute decompensated chronic heart failure during the period of hospitalization. European Journal of Heart Failure Supplements, 2014. Vol. 16. №2 – P. 173.
4. D. Koshkina, A.A. Skvortsov, V.N. Protasov, O.Y. Narusov, S.N. Tereschenko. Changes of the biomarkers concentrations in patients with acute decompensated chronic heart failure. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2014. Vol. 3 - №2 – P . 69.

5. SN. Tereschenko, VN. Protasov, AA. Scvortsov, A.Zaseyeva, IV. Zhiron, DE. Koshkina R. Gimadiev, A. Abramov, A. Kochetov, VP. Masenko. MicroRNA 423-5p - marker of acute decompensated heart failure. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2014, Vol. 3 - №2 – P. 69-70.
6. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Мониторирование концентрации NT-proBNP для оптимизации терапии больных ХСН высокого риска. Тезисы ежегодной Всероссийской конференции ОССН, 4-5 декабря, Москва, 2014 Р. 11-12.
7. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Насонова С.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Растворимый ST2-рецептор предиктор неблагоприятного краткосрочного прогноза у пациентов с острой декомпенсацией ХСН. Тезисы ежегодной Всероссийской конференции ОССН, 4-5 декабря г. Москва, 2014. Р. 36.
8. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Использование современных биомаркеров в стратификации риска пациентов с сердечной недостаточностью. *Кардиологический вестник* 2014. – №4. – P. 94-98.
9. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Терещенко С.Н. Роль маркеров органного повреждения у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015. – №1 – P. 70-6.
10. Кошкина Д.Е., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия больных ХСН, основанная на мониторинговании концентрации натрийуретических пептидов. Характеристика больных и дизайн исследования. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015. Vol. 16. – №1 – P. 3–10.
11. V. Protasov; A. Skvortsov; D. Koshkina; O. Narusov; V. Masenko; S. Tereschenko. Admission and discharge values of soluble ST2-receptor are predictive for short-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015. Vol. 17 – №1. – P. 100.
12. V. Protasov; A. Skvortsov; D. Koshkina; O. Narusov; V. Masenko; S. Tereschenko. The value of copeptin serial measurement in the assessment of LV systolic and diastolic function in chronic heart failure patients after acute decompensation. *European Journal of Heart Failure*. 2015. Vol. 17 – №1. – P. 102.
13. V. Protasov; A. Skvortsov; D. Koshkina; O. Narusov; V. Masenko; S. Tereschenko. Serial soluble ST2 and galectin-3 measurement and its association with LV systolic and diastolic function in chronic heart failure patients after acute decompensation. *European Journal of Heart Failure*. 2015. Vol. 17 – №1. – P. 102.
14. V. Protasov; A. Skvortsov; D. Koshkina; O. Narusov; V. Masenko; S. Tereschenko. Novel biomarkers as predictors of adverse short-term prognosis in patients with acute decompensated chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015; Vol. 17 – №1. – P. 217.
15. A. Skvortsov; D. Koshkina; V. Protasov; O. Narusov; V. Masenko; S. Tereschenko. Treatment optimization of high risk heart failure patients after acute decompensation by NT-proBNP monitoring. *European Journal of Heart Failure*. 2015. Vol. 17 – №1. – P. 421.
16. D. Koshkina; A. Skvortsov; V. Protasov; O. Narusov; V. Masenko; S. Tereschenko. Biomarkers activity and the effect of NT-proBNP guided therapy in high risk patients with chronic heart failure after acute decompensation. *European Journal of Heart Failure*. 2015. Vol. 17 – №1. – P. 142.
17. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем NT-proBNP снижает риск смерти и частоту госпитализаций у больных после декомпенсации сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015. Vol. 16 – №4. – P. 204-217.
18. V. Protasov; A. Skvortsov; D. Koshkina; O. Narusov; G. Tkachev V. Masenko; S. Tereschenko. Significance of soluble ST2-receptor and NT-proBNP concentrations in acute decompensated heart failure patients long-term risk stratification. *Eur J Heart Fail*. 2016. Vol. 18 – №1. – P. 398.

19. V. Protasov; A. Skvortsov; O. Narusov; D. Koshkina; T.Kuznetcova;V. Masenko; S. Tereschenko. Significance of copeptin concentration in acute decompensated heart failure patients long-term risk stratification. *Eur J Heart Fail.* 20167. Vol. 18 – №1. – P. 103.
20. Скворцов А.А., Кошкина Д.Е., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Терапия под контролем уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью из группы высокого риска после декомпенсации: основные результаты. *Кардиология.* 2016. – №6. – P. 25-38.
21. Скворцов А.А., Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Насонова С.Н., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Определение концентрации растворимого рецептора подавления туморогенности 2-го типа расширяет возможности в стратификации риска больных после перенесенной декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2017. Vol. 57 – №1. – P. 48-58.
22. VN Protasov; AA Skvortsov; OY Narusov; DE Protasova; GA Tkachev; VP Masenko; SN Tereshchenko. Significance of NT-proBNP, TnT and soluble ST2-receptor concentrations in risk stratification in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017. Vol. 19 – №1. – P. 65.
23. A. Skvortsov; V. Protasov; O. Narusov; S. Nasonova; T. Kuznetzova; V. Masenko; S. Tereschenko. Soluble ST2-receptor (sST2) is more powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure, compared with copeptin. *Eur J Heart Fail.* 2017. Vol. 19 – №1. – P. 239.
24. VN Protasov; AA Skvortsov; OY Narusov; DE Protasova; TV Kuznetcova; GA Tkachev; VP Masenko; SN Tereshchenko. Significance of novel biomarkers for short-term and long-term prognosis in patients after acute heart failure decompensation. *Eur J Heart Fail.* 2017. Vol. 19 – №1. – P. 241.
25. O. Narusov; A. Skvortsov; D. Koshkina; V. Protasov; A. Sychov; T. Goryunova; V. Masenko; S. Tereshchenko. sST2 and copeptin activity closely associated with E/E' changes during NT-proBNP guided therapy in high risk patients with chronic heart failure after acute decompensation. *Eur J Heart Fail.* 2017. Vol. 19 – №1. – P. 423.
26. Протасов В.Н., Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Кошкина Д.Е., Ткачев Г.А., Горюнова Т.В. Масенко В.П., Терещенко С.Н. Изменение концентрации растворимого ST2-рецептора за время госпитализации и прогноз больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2017. Vol. 18 – №4. – P. 279–289.
27. Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Протасов В.Н., Кошкина Д.Е., Кузнецова Т.В. Масенко В.П., Терещенко С.Н. Прогностическое значение копептина у больных с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник.* 2017. – №3 – P. 30-38.
28. Скворцов А. А., Протасов В. Н., Нарусов О. Ю., Кошкина Д. Е., Осмоловская Ю.Ф. Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Растворимый рецептор подавления туморогенности 2го типа против копептина: прямое сравнение значения определения новых биомаркеров для прогноза у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2017. Vol. 57 – №9. – P. 20–33.
29. OY Narusov; AA Skvortsov; DE Protasova; VN Protasov; SN Nasonova; TV Kuznetcova; MD Muksinova; VP Masenko; SN Tereshchenko. Serial biomarkers activity determination during NT-proBNP-guided treatment and its association with long-term clinical outcomes in patients after heart failure decompensation. *Eur J Heart Fail.* 2018. Vol. 20 – №1. – P. 55.
30. AA Skvortsov; VN Protasov; OY Narusov; DE Protasova; MD Muksinova; AVSychev; VP Masenko; SN Tereshchenko. The target degree of sST2 and NT-proBNP values decrease during biomarker-guided treatment for long-term patients outcomes improvement after heart failure decompensation. *Eur J Heart Fail.* 2018 Vol. 20 – №1. – P. 56.

31. Protasov V.N., Skvortsov A.A., Narusov O.Y., Protasova D.E., Gimadiev R.R., Abramov A., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. MicroRNA-21-5p and microRNA-423-5p are predictors for short-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2018 Vol. 39 – №1. – P. 6517.
32. Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муксинова М.Д., Протасов В.Н., Протасова Д.Е., Кузнецова Т.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Клиническое значение серийного определения активности современных биомаркеров у больных после декомпенсации сердечной недостаточности: роль sST2 и NT-proBNP при длительном наблюдении. *Кардиология.* 2018. Vol. 58 – №12. – P. 27-41.
33. Протасов В.Н., Нарусов О.Ю., Скворцов А.А., Петрухина А.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Многомаркерный подход в стратификации риска у больных декомпенсированной сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2019 Vol. 59 – №1.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВП - аргинин-вазопрессин - копептин	СН-сердечная недостаточность
АКШ- аорто-коронарное шунтирование	СРТ- ресинхронизирующая терапия
АМКР- антагонисты минералокортикоидных рецепторов	ТБКА- транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика
БРА- блокаторы рецепторов ангиотензина II	ФВЛЖ- фракция выброса левого желудочка
вчТрТ- высокочувствительный тропонин Т	ФК- функциональный класс
ДАД- диастолическое артериальное давление	ХСН- хроническая сердечная недостаточность
ДКМП- дилатационная кардиомиопатия	ШОКС- шкала оценки клинического состояния
иАПФ- ингибиторы АПФ	ЭКС- электрический кардиостимулятор
ИЛ-интерлейкин	ANP- предсердный натрийуретический пептид
ИБС- ишемическая болезнь сердца	β -АБ- бета-адреноблокатор
КВД- кардиовертер-дефибриллятор	BNP- мозговой натрийуретический пептид
КДО- конечно-диастолический объем	CNP – С-натрийуретический пептид
КЖ- качество жизни	СТ-proAVP - копептин
КСО- конечно-систолический объем	DT- время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ.
ЛЖ- левый желудочек	Е/А- трансмитральный диастолический поток
НУП- натрийуретические пептиды	IVRT- время изоволюмического расслабления
ОДСН- острая декомпенсация сердечной недостаточности	NGAL- нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин
ОКС- острый коронарный синдром	NT-proBNP- N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
РААС- ренин-ангиотензин-альдостероновая система	sST2- растворимый ST-2 рецептор
САД- систолическое артериальное давление	ST2L- трансмембранная форма ST рецептора
САС- симпато-адреналовая система	
СКФ- скорость клубочковой фильтрации	